

26.04.00

4 日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

JP00/2726

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1999年 4月28日

REC'D 26 JUN 2000

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第121592号

出願人
Applicant(s):

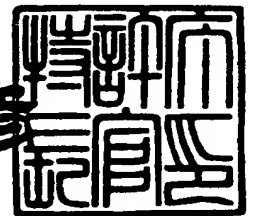
株式会社医薬分子設計研究所

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 6月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特2000-3042318

【書類名】 特許願

【整理番号】 99162M

【提出日】 平成11年 4月28日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都練馬区大泉町 2 - 3 9 - 6

【氏名】 影近 弘之

【特許出願人】

【識別番号】 597051148

【氏名又は名称】 株式会社医薬分子設計研究所

【代理人】

【識別番号】 100096219

【弁理士】

【氏名又は名称】 今村 正純

【選任した代理人】

【識別番号】 100092635

【弁理士】

【氏名又は名称】 塩澤 寿夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100095843

【弁理士】

【氏名又は名称】 釜田 淳爾

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 038357

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9707349

【プルーフの要否】 要

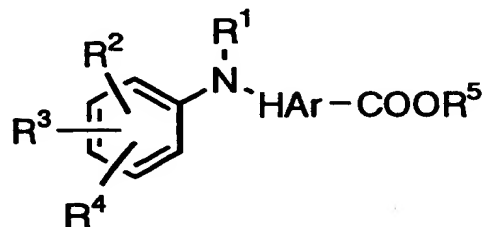
【書類名】 明細書

【発明の名称】 複素環カルボン酸誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記の一般式(I):

【化 1】



(式中、R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルケニル基、又はアシル基を示し；R²及びR³はそれぞれ独立に水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示すか、あるいは隣り合うR²及びR³が一緒になってそれらが結合するベンゼン環上の炭素原子とともに置換基を有することもある芳香族5～7員環又は非芳香族5～7員環を形成してもよく；R⁴は水素原子、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキル基、ニトロ基、又はハロゲン原子を示し；HArは1個から3個のヘテロ原子を含み置換基を有することもある5員環又は6員環のヘテロアリールジイル基を示し、R⁵は水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示す)で表される化合物又はその塩。

【請求項 2】 請求項 1 に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬。

【請求項 3】 糖尿病の予防及び／又は治療のために用いる請求項 2 に記載の医薬。

【請求項 4】 請求項 1 に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含むレチノイド作用調節剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、レチノイン酸などのレチノイドと同様な生理活性又はレチノイドの生理活性を調節する作用を有するレチノイドレセプター作用性物質、及び該化合物

を有効成分として含む医薬の発明に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

レチノイン酸（ビタミンA酸）はビタミンAの活性代謝産物であり、発生途上にある未熟な細胞を特有な機能を有する成熟細胞へと分化させる作用や、細胞の増殖促進作用や生命維持作用などの極めて重要な生理作用を有している。これまでに合成された種々のビタミンA誘導体、例えば、特開昭61-22047号公報や特開昭61-76440号公報記載の安息香酸誘導体、及びジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry, 1988, Vol. 31, No. 11, p.2182）に記載の化合物なども、同様な生理作用を有することが明らかにされている。レチノイン酸及びレチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物は「レチノイド」と総称されている。

【0003】

例えば、オール・トランス(all-trans)・レチノイン酸は、細胞核内に存在する核内レセプター・スーパーファミリー（Evans, R.M., Science, 240, p.889, 1988）に属するレチノイン酸レセプター（RAR）にリガンドとして結合して、動物細胞の増殖・分化あるいは細胞死などを制御することが明らかにされている（Petkovich, M., et al., Nature, 330, pp.444-450, 1987）。レチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物（例えば、4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl] benzoic acid: Am80など）も、レチノイン酸と同様にRARに結合して生理活性を発揮することが示唆されている（Hashimoto, Y., Cell struct. Funct., 16, pp.113-123, 1991; Hashimoto, Y., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 166, pp.1300-1307, 1990を参照）。

【0004】

これらの化合物は、臨床的には、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、リウマチ、遅延型アレルギー、骨疾患、及び白血病やある種の癌の治療や予防に有用であることが見出されている。しかしながら、これらのレチノイドは多様な生物活性を有しているがゆえに、副作用の観点からは必ずしも満足すべき医薬とはいえない。従って、特徴的な作用を有するレチノイドやその制御分子の創製が切望さ

れていた。

【 0 0 0 5 】

レチノイドの作用調節剤としては、4-[5H-2,3-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)-5-メチルジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル]安息香酸や4-[1,3-ジヒドロ-7,8-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)-2-オキソ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル]-安息香酸などのベンゾジアゼピン誘導体が知られている(PCT/JP96/2709, 国際公開W097/11061)。また、レチノイドの作用調節剤として有用なジフェニルアミン型の化合物が国際公開W098/45242に記載されている。これらの化合物は、それ自体はレチノイド作用を有しないか、あるいはそのレチノイド作用が微弱であるにもかかわらず、レチノイン酸などのレチノイドの作用を顕著に増強する作用を有しており、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、リウマチ、遅延性アレルギー、骨疾患、又は白血病やある種の癌の治療や予防に有用であることが示唆されている。

【 0 0 0 6 】

レチノイン酸の生理活性の発現については、レチノイドX レセプター(RXR, 9-cis-レチノイン酸をリガンドとする)の存在が証明されている。レチノイドX レセプターは、レチノイン酸レセプター(RAR)と二量体を形成し、遺伝子の転写を惹起ないし抑制して、レチノイン酸の生理活性の発現を調節していることが明らかにされた(Mangelsdorf, D.J. et al., Nature, 345, pp.224-229)。レチノイドX レセプター(RXR)は、レチノイン酸レセプター(RAR)のほか、活性ビタミンD₃の核内レセプターや、脂肪代謝に関与するといわれるPPAR及びその他のレセプター類に対して結合して、これらのレセプターに結合するビタミンD₃やチロキシンなどの生理活性物質の作用の発現を制御することが明らかにされている(Mangelsdorf, D.J. et al., The Retinoids, 2nd Ed., Ravan Press, pp.319-350, 1994)。

【 0 0 0 7 】

また、レチノイド作用調節剤として、レチノイドに対して拮抗的に作用し、上記レチノイドの代表的な作用を減弱する化合物の存在も知られている(Eyrolles, L., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 37(10), pp.1508-1517, 1994)。

この刊行物には、例えば、4-(5H-7,8,9,10- テトラヒドロ-5,7,7,10,10- ペンタメチルベンゾ[e] ナフト [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-13-イル) 安息香酸などの化合物がレチノイドのアンタゴニストとして作用することが開示されている。また、本発明者により、4-(13H-10,11,12,13- テトラヒドロ-10,10,13,13,15-ペンタメチルジナフト [2,3-b] [1,2-e] [1,4] ジアゼピン-7- イル) 安息香酸などの化合物が、レチノイド・アンタゴニストとして見い出されている（特願平7-255912号明細書）。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、レチノイド様の生理活性、又はレチノイドの生理活性に対しての調節作用（例えばレチノイドの作用を増強又は抑制する作用）を有するレチノイドレセプター作用性物質を提供することにある。本発明の別の課題は、上記の化合物を有効成分として含む医薬を提供することにある。本発明のさらに別の課題は、糖尿病の予防及び／又は治療、高脂血症などの糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬として有用な化合物を提供することにある。

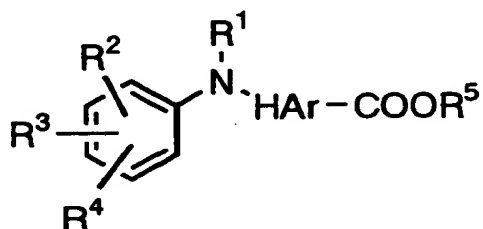
【0009】

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行ったところ、下記の一般式(I)で表される化合物又はその塩が極めて優れたレチノイド様の生理活性、又はレチノイドの生理活性に対する調節作用を有しており、例えば、糖尿病の予防や治療のための医薬の有効成分として有用であることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

【0010】

すなわち本発明は、下記の一般式(I)：

【化2】



(式中、 R^1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、又はアシル基を示し； R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示すか、あるいは隣り合う R^2 及び R^3 が一緒になってそれらが結合するベンゼン環上の炭素原子とともに置換基を有することもある芳香族5～7員環又は非芳香族5～7員環を形成してもよく； R^4 は水素原子、ヒドロキシル基、 C_{1-6} アルコキシル基、 C_{1-6} アルキル基、ニトロ基、又はハロゲン原子を示し； HAr は1個から3個のヘテロ原子を含み置換基を有することもある5員環又は6員環のヘテロアリアルジイル基を示し、 R^5 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す)で表される化合物又はその塩を提供するものである。

【0011】

別の観点からは、上記式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が提供される。この医薬は、レチノイド様作用剤又はレチノイド作用調節剤（好ましくはレチノイド作用増強剤又はレチノイド作用抑制剤）、あるいは糖尿病の予防及び／又は治療薬として有用である。別の観点からは、上記の医薬の製造のための上記物質の使用；並びに核内レセプター・スーパーファミリー (Evans, R.M., Science, 240, p.889, 1988) に属するレセプター、好ましくはレチノイドレセプター (RAR 及び／又は RXR) の関与する疾患の予防及び／又は治療方法であって、上記物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

【0012】

【発明の実施の形態】

R^1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、又はアシル基を示す。本明細書において、アルキル基又はアルキル部分を含む置換基（アルコキシル基など）のアルキル部分は、直鎖状、分枝鎖状、環状、又はこれらの組み合わせのいずれでもよい。 R^1 が示す C_{1-6} アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピルメチル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロブチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを挙げることができる。 R^1 が示すアルキル基とし

ては、シクロアルキル基、又はシクロアルキルメチル基が好ましく、さらに好ましいのはシクロプロピル基、又はシクロプロピルメチル基などである。 R^1 が示す C_{1-6} アルケニル基としては、上記の C_{1-6} アルキル基に 1 個又は 2 個、好ましくは 1 個の二重結合が導入されたアルケニル基を用いることができる。

【0013】

R^1 が示すアシル基としては、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヘテロ環カルボニル基、アリールアルキルカルボニル基、ヘテロ環アルキルカルボニル基などを用いることができる。上記に例示したアシル基において、アリール部分としては、単環式又は縮合多環式の芳香族基を用いることができ、例えば、単環式～4 環式の芳香族基、好ましくは単環式又は 2 環式の芳香族基を用いることができる。アリール基の炭素数は 6～20 個、好ましくは 6～16 個、より好ましくは 6～12 個、さらに好ましくは 6～10 個であり、具体的には、フェニル基、ナフチル基などが挙げられる。

【0014】

上記に例示したアシル基において、ヘテロ環部分としては、窒素原子、酸素原子、イオウ原子などのヘテロ原子を 1 個又は 2 個以上含む単環式～4 環式のヘテロ環基、好ましくは単環式～3 環式のヘテロ環基、より好ましくは単環式又は 2 環式のヘテロ環基を用いることができる。2 個以上のヘテロ原子を含む場合には、それらは同一でも異なってもよい。ヘテロ環は飽和、部分飽和、又は芳香環のいずれであってもよい。上記のアシル基において、ヘテロ環は環上の任意の位置で結合することができる。上記のアシル基におけるヘテロ環部分としては、例えば、ピリジル基などのヘテロアリール基、ピペラジニル基などの飽和ヘテロ環基などを用いることができるが、これらに限定されることはない。 R^1 が示すアシル基として、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジルカルボニル基、ピリジルメチルカルボニル基などを挙げることができる。

【0015】

R^1 が示す C_{1-6} アルキル基又はアシル基は置換基を有していてもよい。本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という場合には、その置換基について特に言及しない場合には、その官能基が 1 又は 2 個以上の任意

の置換基を有していてもよいことを意味する。2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。置換基の存在位置は限定されず、置換可能な任意の部位に存在することができる。置換基の種類は特に限定されないが、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロ環基、ハロゲン原子(本明細書においてハロゲン原子という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい)、ヒドロキシ基、オキソ基、アミノ基、アンモニウム基、イミノ基、メルカプト基、チオキソ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、リン酸基、スルホ基、ヒドラジノ基、ウレイド基、イミド基、イソチオシアナート基、イソシアナート基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アリールオキシ基、ヘテロ環オキシ基、アリールチオ基、ヘテロ環チオ基、アラルキル基、ヘテロ環アルキル基、アラルキルオキシ基、ヘテロ環アルキルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロ環オキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヘテロ環カルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、ヘテロ環カルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、スルホニル基、スルフィニル基、スルホニルアミノ基、カルバモイル基、又はスルファモイル基などを挙げることができる。

【0016】

さらに、上記に例示した置換基は、さらに1又は2個以上の他の置換基で置換されていてもよい。このような例として、例えば、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン化アルキル基、モノ若しくはジアルキルアミノ基、ハロゲン化アルキルカルボニル基、ハロゲン化アリール基、ヒドロキシアリール基、モノ又はジアルキルカルバモイル基などを挙げることができる。もっとも、上記に説明した置換基は例示のためのものであり、これらに限定されることはない。

【0017】

R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す。 R^2 及び R^3 が示す C_{1-6} アルキル基としては、エチル基、*n*-プロピル基などのほか、嵩高いアルキル基、例えば、イソプロピル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基などが好ましい。 R^2 及び R^3 がそれぞれ嵩高いアルキル基を示す場合には、それらが

ベンゼン環上の隣接していない位置に置換していることが好ましい。 R^2 及び R^3 が隣接する場合には、 R^2 及び R^3 が一緒になってそれらが結合するフェニル環上の炭素原子とともに芳香族 5～7 員環又は非芳香族 5～7 員環を形成してもよい。このようにして形成される環は置換基を有していてもよい。好ましくは芳香族 6 員環又は非芳香族 6 員環を形成することができる。

【0018】

例えば、 R^2 及び R^3 がそれぞれ結合するベンゼン環上の 2 個の炭素原子とともに、飽和の 5 又は 6 員環を形成することができる。このようにして形成される環には 1 個または 2 個以上の C_{1-4} アルキル基が置換していてもよく、例えば、2～4 個のメチル基、好ましくは 4 個のメチル基が置換していてもよい。例えば、 R^2 及び R^3 が置換するベンゼン環と R^2 及び R^3 とにより、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環や 5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環などが形成されることが好ましい。また、 R^2 及び R^3 がそれぞれ結合するベンゼン環上の 2 個の炭素原子とともに、芳香族 6 員環を形成することができる。このようにして形成されるナフタレン環上には、 C_{1-6} アルキル基又はハロゲン原子などの置換基が 1 個又は 2 個以上存在していてもよい。

【0019】

R^4 は水素原子、ヒドロキシル基、 C_{1-6} アルコキシル基、 C_{1-6} アルキル基、ニトロ基、又はハロゲン原子を示す。 R^4 が示す C_{1-6} アルコキシル基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、好ましくはメトキシ基を用いることができ、 R^4 が示す C_{1-6} アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、又は*tert*-ブチル基などを用いることができる。 R^5 が示す C_{1-6} アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、又は*tert*-ブチル基などを用いることができる。

【0020】

R^2 及び R^3 の置換位置は特に限定されず、それぞれ独立に任意の位置に置換することができるが、 R^2 及び R^3 が環を形成する場合には、X に対してそれぞれパラ位及

びメタ位であることが好ましく、 R^2 及び R^3 が環を形成しない場合には、X に対してそれぞれメタ位であることが好ましい。 R^4 はXに対してオルト位であることが好ましい。 R^4 の位置は特に限定されず、ベンゼン環上の任意の位置に置換することができる。

【0021】

HArは1個から3個のヘテロ原子を含み置換基を有することもある5員環又は6員環のヘテロアリールジイル基を示す。ヘテロアリール基は環構成原子として1個又は2個以上、好ましくは1個から3個、さらに好ましくは1個又は2個のヘテロ原子を含み、単環又は縮合環系のいずれでもよい。2個以上のヘテロ原子を含む場合にはそれらは同一でも異なってもよい。ヘテロ原子としては、例えば、窒素原子、酸素原子、イオウ原子などを用いることができる。好ましくは単環のヘテロアリールジイル基を用いることができ、より具体的には、例えば、ピリジンジイル基、ピラジンジイル基、ピリミジンジイル基、ピリダジンジイル基、トリアジンジイル基、チオフェンジイル基、フランジイル基、プロールジイル基、イミダゾールジイル基、ピラゾールジイル基、チアゾールジイル基、イソチアゾールジイル基、オキサゾールジイル基、イソオキアゾールジイル基などを挙げることができるがこれらに限定されることはない。好ましくは、ピリミジンジイル基を用いることができる。ヘテロアリールジイル基の結合位置は特に限定されないが、カルボキシル基がXに対してメタ位又はパラ位となることが好ましい。

【0022】

本発明の化合物は酸付加塩又は塩基付加塩などの塩の形態で存在する場合もある。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩若しくは臭化水素酸塩などの鉱酸塩、又はp-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、若しくは酒石酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。塩基付加塩は R^5 が水素原子を示す場合に形成されるが、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、若しくはカルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、又はトリエチルアミン塩若しくはエタノールアミン塩などの有機アミン塩などを用いることができる。

。これらのほか、グリシン塩などのアミノ酸塩を形成する場合もある。

【0023】

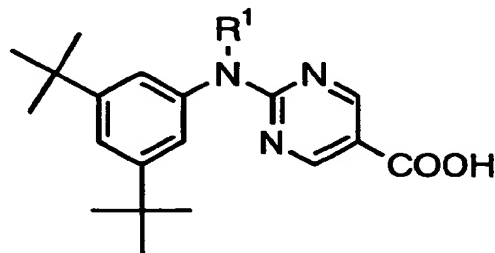
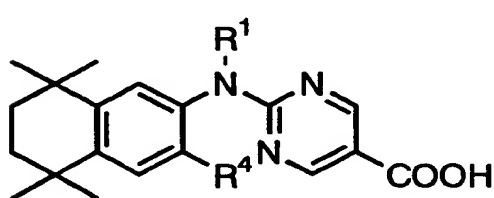
式(I)で表される本発明の化合物は、置換基の種類により、1個または2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、このような不斉炭素に基づく任意の光学異性体、光学異性体の任意の混合物、ラセミ体、2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の任意の混合物などは、いずれも本発明の範囲に包含される。また、2重結合を有する化合物については、純粋な形態の幾何異性体又は幾何異性体の混合物であってもよい。遊離化合物又は塩の形態の化合物の任意の水和物又は溶媒和物も本発明の範囲に包含される。

【0024】

式(I)で表される本発明の化合物の好ましい例を以下に示すが、本発明の化合物はこれらの例に限定されることはない。

【0025】

【化3】



	R ¹	R ⁴
1	H	H
2	CH ₃	H
3	n-C ₃ H ₇	H
4	CH ₂ -c-C ₃ H ₅	H
5	H	CH ₃
6	CH ₃	CH ₃
7	n-C ₃ H ₇	CH ₃
8	CH ₂ -c-C ₃ H ₅	CH ₃

	R ¹
9	CH ₃
10	C ₂ H ₅
11	n-C ₃ H ₇
12	CH ₂ -c-C ₃ H ₅

【0026】

上記の式(I)の化合物の製造方法については、上記の代表的な化合物についての合成例が本明細書の実施例に具体的かつ詳細に示されている。従って、これらの実施例を参照することにより、また、必要に応じてこれらの方法に適宜の改変や

修飾を加えることにより、上記一般式(I)で示される本発明の化合物に包含される任意の化合物を当業者は容易に製造することが可能である。

【0027】

上記の式(I)の化合物は、レチノイドレセプター（本明細書において用いられる「レチノイドレセプター」という用語は、レチノイン酸レセプターRAR 及びRXR を包含しており、オールトランス・レチノイン酸及び9-シス・レチノイン酸などのレチノイドが相互作用可能なレセプターの1種又は2種以上を意味している。）に対して相互作用することができ、それ自体がアゴニストとしてレチノイド様の生理活性を発揮するか、あるいはレチノイドの生理活性を増強又は抑制する作用を有している。好ましくは、レチノイドの生理活性を増強することができる。

【0028】

従って、上記化合物を有効成分として含む医薬は、レチノイド様作用剤又はレチノイド作用調節剤として有用である。上記の式(I)の化合物が上記のいずれの作用を有しているかは、本明細書の実施例に詳細に記載された方法又は文献記載の方法に従って容易に確認することができる。また、レチノイド作用増強性の化合物の評価方法については国際公開 W097/11061 (PCT/JP96/2709) に記載があり、レチノイドの作用抑制性の化合物の評価方法についてはEyrolles, L., et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 37(10), pp.1508-1517, 1994、及び特願平7-255912号明細書に記載がある。

【0029】

上記の化合物のうち、レチノイド様作用を有する化合物は、例えば、細胞分化作用、細胞増殖促進作用、及び生命維持作用などを有しており、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、乾癬、アレルギー疾患、リウマチなどの免疫性疾患、骨疾患、白血病、又は癌の予防・治療のための医薬の有効成分として用いることができる。また、上記の化合物のうち、レチノイド作用増強性の化合物は、それ自体はレチノイド様の作用を実質的に有していないか、あるいは微弱又は中程度のレチノイド様作用を有するが、該化合物をレチノイン酸などのレチノイドと共存させた場合には、レチノイドの生理活性（代表的なものとして細胞分化作用、細胞

増殖促進作用、及び生命維持作用など）が顕著に増強される。

【0030】

いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、このようなレチノイド作用増強性の化合物自体がレチノイド作用を有する場合には、その作用は相乗的作用である。従って、レチノイド作用増強性の化合物は、レチノイン酸やレチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物（例えば、4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid: Am80など）などのレチノイドをビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、乾癬、アレルギー疾患、リウマチなどの免疫性疾患、骨疾患、白血病、又は癌の予防・治療のための医薬として投与する場合に、該レチノイドの作用増強剤として用いることができる。

【0031】

また、上記のレチノイド作用増強性の化合物は、レチノイドを上記疾患の治療・予防のために投与しない場合においても、生体内に既に存在するレチノイン酸の作用を増強するので、上記疾患の治療・予防の目的で上記化合物を医薬として投与することも可能である。さらに、この化合物は、レチノイドに対しての作用増強効果のみならず、細胞の核内に存在する核内レセプター・スーパーファミリー (Evans, R.M., Science, 240, p.889, 1988) に属するレセプターに結合して生理作用を発揮するステロイド化合物、ビタミンD₃などのビタミンD化合物、又はチロキシンなどの生理活性物質の作用増強剤として用いることもできる。例えば、糖尿病、動脈硬化症、高脂血症、高コレステロール血症、骨疾患、リウマチ、又は免疫性疾患などの疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

【0032】

このような核内レセプターとして、例えば、活性ビタミンD₃の核内レセプター、脂肪代謝に関与する PPAR、チロキシンレセプター、及びCOUPなどが知られているが（以上のレセプターについて、Mangelsdorf, D.J. et al., The Retinoids, 2nd Ed., Ravan Press, pp.319-350, 1994 を参照のこと）、これらのレセプターは、いずれもレチノイドX レセプター(RXR) に結合して上記生理活性物質の作用を発現させることが明らかにされている。

【0033】

上記の化合物のうち、レチノイド作用抑制性の化合物は、レチノイドの生理活性（代表的なものとして細胞分化作用、細胞増殖促進作用、及び生命維持作用など）を顕著に抑制する作用を有している。いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、このような作用を有する化合物は、レチノイン酸レセプター(RAR)とともに二量体を形成するレチノイドXレセプター(RXR)に結合し、レチノイン酸などのレチノイドの生理活性の発現を調節するものと考えられる。この化合物は、生体中のビタミンAの過剰による内因的なビタミンA過剰症、あるいは、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、乾癬、アレルギー疾患、リウマチなどの免疫性疾患、骨疾患、白血病、又は癌の予防・治療のために投与されるレチノイン酸やレチノイン酸様の生物活性を有する化合物（例えば、4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid: Am80など）により惹起される外因的なビタミンA過剰症の治療及び／又は予防に有用である。

【0034】

レチノイド作用抑制性の化合物はそれ自体を単独で、又は他のレチノイドや制ガン剤と組み合わせて投与することにより、白血病などの癌を治療することが可能である。さらに、上記の化合物は、細胞の核内に存在する核内レセプター・スーパーファミリー (Evans, R.M., Science, 240, p.889, 1988) に属するレセプターに結合して生理活性を発現する物質、例えば、ステロイド化合物、ビタミンD₃などのビタミンD化合物、又はチロキシンやリガンド不明のオーファンレセプターなどの作用を抑制することができるので、これらの物質の生理活性発現の調節に用いることもできる。従って、レチノイドXレセプター(RXR)に結合するレチノイド作用抑制性の化合物は、例えば、核内レセプター・スーパーファミリーに属する核内レセプターの1又は2以上が関与する生物作用の異常を伴う疾患の予防及び／又は治療に用いることができる。

【0035】

本発明の最も好ましい態様に従えば、本発明の医薬を糖尿病の予防及び／又は治療に用いることができる。対象となる糖尿病の成因及び病態は特に限定されず、例えば、インスリン依存型糖尿病(IDDM)又はインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)

のいずれも適用対象であり、インスリン作用の異常に基づくもの（例えば細胞内グルコース利用の障害、インスリン受容体機能障害、インスリンの構造異常、グルココルチコイドなどの薬物投与が関連するものなど）；インスリン分泌異常に基づくもの（グルコキナーゼ遺伝子の突然変異などの信号伝達の異常、膵炎や自己免疫機序による膵 β 細胞の部分的破壊など）；栄養障害などによるものなどは、いずれも本発明の医薬の適用対象である。

【 0 0 3 6 】

一般的に、糖尿病の治療は、急性及び慢性の合併症の発症予防又はその進展の抑制を目的として行われている。本発明の医薬は、糖尿病の合併症の予防及び／又は治療の目的で用いることもできる。本明細書において用いられる「予防」という用語は糖尿病又はその合併症の発症の予防を含めて最も広義に解釈する必要がある。また、本明細書において用いられる「治療」という用語は、疾病又はその合併症の根治療法、症状の軽快、病態の進展の抑制などを含めて最も広義に解釈する必要がある。本発明の医薬の好適な適用対象となる糖尿病の合併症としては、例えば、網膜症、腎症、神経障害、高脂血症などを挙げることができるが、これらのうち糖尿病に伴う高脂血症は本発明の医薬の好適な適用対象である。

【 0 0 3 7 】

本発明の医薬を糖尿病の予防及び／又は治療、あるいは糖尿病の合併症の予防及び／又は治療に用いる場合には、同じ目的で用いられる他の医薬と併用してもよい。例えば、糖尿病の治療剤として用いられるチアゾリン化合物又はインシュリン作用物質と併用した場合に、本発明の医薬の作用が相乗的に増強される場合があるので、これらの医薬との併用は本発明の医薬の好ましい使用態様である。糖尿病の治療剤として用いられるチアゾリン化合物としては、例えば、トログリタゾン（troglitazone, 「ノスカル」、三共株式会社）、ピオグリタゾン（pioglitazone, 特開昭61-267580 号公報）、BRL-49653(特開平1-131169号公報)などを挙げることができる。インシュリン作用物質としては、インシュリン、インシュリン分泌促進薬（グリペミリド・ヘキストマリオンルセル株式会社など）などを挙げることができる。このほか、スルホニルウレア剤、ピグアナイド系血糖降下薬、又は α -グリコシダーゼ阻害薬などの医薬と併用してもよい。

【0038】

本発明の化合物からなる医薬は、それ自体を投与してもよいが、好ましくは、当業者に周知の方法によって製造可能な経口用あるいは非経口用の医薬組成物として投与することが好ましい。経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、及び貼付剤等を挙げることができる。上記の医薬組成物は、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加えて製造することができる。薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物の例としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができる。

【0039】

本発明の医薬の投与量は特に限定されず、種々の投与方法において適宜の投与量を容易に選択できる。例えば、経口投与の場合には成人一日あたり 0.01 ～1,000 mg程度の範囲で用いることができるが、患者の年齢や体重、症状、合併症の有無若しくはその症状、治療又は予防の目的などに応じて適宜増減することが望ましい。なお、チアゾリン化合物若しくはインシュリン作用薬物を有効成分として含む医薬と本発明の医薬とを併用する場合には、チアゾリン化合物若しくはインシュリン作用薬物を有効成分として含む医薬の投与期間中、及び／又はその前後のいずれの期間においても本発明の医薬を投与することが可能である。

【0040】

【実施例】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例の範囲に限定されることはない。実施例における化合物番号は、上記に好ましい化合物として示した化合物の化合物番号に対応している。

【0041】

例 1 : 2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)

アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物 1) の製造

2-クロロピリミジン-5-カルボン酸エチル 100 mg、5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-アミン 108 mg、 K_2CO_3 400 mgの混合物を 110℃ で加熱した。TLCで原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 20 : 1)にて精製し、2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルの白色結晶 170 mg (91%) を得た。

Colorless cottons (n-hexane-AcOEt);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 2 H), 7.56 (br s, 1 H), 7.44 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.69 (s, 4 H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.30 (s, 6 H), 1.28 (s, 6 H).

【0042】

2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 52 mgをエタノール 3 ml に溶かし、20 % KOH 水溶液 0.5 ml を加え還流した。TLCで原料消失を確認後、反応液を2 N HCl にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して目的物 (化合物 1) の白色粗結晶 52 mg (定量的) を得た。

化合物 1:

Colorless prisms (n-hexane-AcOEt); mp >300℃;

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (s, 1 H), 8.83 (s, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.55 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 1.65 (s, 4 H), 1.25 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H);

Anal. Calcd for $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot 1/2H_2O$, C: 68.24%, H: 7.23%, N: 12.57%; Found C: 68.51%, H: 7.02%, N: 12.59%.

【0043】

例 2: 2-[N-メチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物 2) の製造

2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 104 mgを DMF 3 ml に溶かし、そこへ NaH 40 mgをDMF 2 mlに懸濁させた液を加えた。その後ヨウ化メチル 0.5 ml を加え攪拌した。TLCで原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 20 : 1)にて精製し、2-[N-メチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルの白色結晶 105 mg (97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J = 2.2, 8.2$ Hz, 1 H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 1.70 (s, 4 H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.30 (s, 6 H), 1.28 (s, 6 H).

【0044】

2-[N-メチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 75 mgをエタノール 4 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 0.5 ml を加え還流した。TLCで原料消失を確認後、反応液を2N HClにあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物2の白色粗結晶 70 mg (定量的) を得た。

化合物2:

Colorless needles (EtOH); mp >300 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75 (s, 2 H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.07 (dd, $J = 2.2, 8.2$ Hz, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 1.67 (s, 4 H), 1.27 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$, C: 70.77%, H: 7.42%, N: 12.38%; Found C: 70.49%, H: 7.43%, N: 12.26%.

【0045】

例3: 2-[N-n-プロピル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物3) の製造

2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]

ピリミジン-5-カルボン酸エチル 165 mg を DMF 3 ml に溶かし、そこへ NaH 130 mg を DMF 2 ml に懸濁させた液を加えた。その後ヨウ化 n-プロピル 0.5 ml を加え攪拌した。TLC で原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 20 : 1) にて精製し、2-[N-n-プロピル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 116.5 mg (63%) を得た。

【0046】

2-[N-n-プロピル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 116.5 mg をエタノール 5 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 1 ml を加え還流した。TLC で原料消失を確認後、反応液を 2N HCl にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物 3 の白色粗結晶 108 mg (定量的) を得た。

化合物 3 :

Colorless prisms (n-hexane-AcOEt); mp 222°C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 2 H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J = 2.3, 8.5$ Hz, 1 H), 3.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 1.74 (s, 4 H), 1.66 (6 th, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.35 (s, 6 H), 1.31 (s, 6 H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, C: 71.90%, H: 7.95%, N: 11.44%; Found C: 71.79%, H: 7.99%, N: 11.25%.

【0047】

例 4 : 2-[N-シクロプロピルメチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物 4) の製造
2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 100 mg を DMF 2 ml に溶かし、そこへ NaH 30 mg を DMF 1.5 ml に懸濁させた液を加えた。その後臭化シクロプロピルメチル 0.3 ml を加え攪拌した。TLC で原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 20 : 1)にて精製し、2-[N-シクロプロピルメチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 63 mg (55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.01 (dd, $J = 2.2, 8.3$ Hz, 1 H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.70 (s, 4 H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.30 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H), 1.17 (br m, 1 H), 0.46 (dd, $J = 5.9, 12.6$ Hz, 2 H), 0.19 (dd, $J = 5.0, 10$ Hz, 2 H).

【0048】

2-[N-シクロプロピルメチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 63 mgをエタノール 4 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 0.5 ml を加え還流した。TLCで原料消失を確認後、反応液を2N HClにあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物4の白色粗結晶 55 mg (85.5%)を得た。

化合物4:

Colorless needles (n-hexane-AcOEt); mp 232°C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 2 H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.02 (dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1 H), 3.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 1.67 (s, 4 H), 1.28 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H), 1.18 (br m, 1 H), 0.42 (dd, $J = 5.1, 13$ Hz, 2 H), 0.14 (dd, $J = 5.1, 10$ Hz, 2 H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$, C: 72.64%, H: 7.47%, N: 11.05%; Found C: 72.35%, H: 7.67%, N: 10.81%.

【0049】

例5: 2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸(化合物5)の製造

2-クロロピリミジン-5-カルボン酸エチル 424 mg、5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-アミン 497 mg、 K_2CO_3 1.0 gの混合物を 110°C で加熱した。TLCで原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカ

ムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 10 : 1)にて精製し、2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルの黄白色結晶 506 mg (61%) を得た。

Colorless prisms (n-hexane-AcOEt);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (s, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.69 (s, 4 H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.29 (s, 6 H), 1.28 (s, 6 H).

【0 0 5 0】

2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 53 mgをエタノール 2 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 0.5 ml を加え還流した。TLCで原料消失を確認後、反応液を2N HCl にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物5の白色粗結晶 49 mg (定量的) を得た。

化合物 5:

Colorless needles (n-hexane-AcOEt); mp 267°C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1 H), 8.73 (s, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 1.64 (s, 4 H), 1.25 (s, 6 H), 1.21 (s, 6 H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$, C: 70.77%, H: 7.42%, N: 12.38%; Found C: 70.49%, H: 7.42%, N: 12.27%.

【0 0 5 1】

例 6: 2-[N-メチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物 6) の製造

・2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 80 mgを DMF 2 ml に溶かし、そこへ NaH 34 mgをDMF 1 mlに懸濁させた液を加えた。その後ヨウ化メチル 0.5 ml を加え攪拌した。TLCで原料消失を確認後、反応液を水にあけ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 10 : 1)にて精製し、2-[N-メチル-

N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルの白色結晶 80 mg (96%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 1.68 (s, 2 H), 1.68 (s, 2 H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H).

【0052】

2-[N-メチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 64 mgをエタノール 3 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 0.5 ml を加え還流した。TLCで原料消失を確認後、反応液を2N HClにあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物6の白色粗結晶 57 mg (96%)を得た。

化合物6: Colorless needles (EtOH); mp $>300^\circ\text{C}$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (br s, 1 H), 8.68 (br s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 1.65 (s, 4 H), 1.28 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H).;

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, C: 71.36%, H: 7.70%, N: 11.89%; Found C: 71.26%, H: 7.74%, N: 11.77%.

【0053】

例7: 2-[N-n-プロピル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸(化合物7)の製造

2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 60 mgを DMF 2 ml に溶かし、そこへ NaH 50 mgをDMF 2 mlに懸濁させた液を加えた。その後ヨウ化 n-プロピル 0.5 ml を加え攪拌した。TLCで原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 20 : 1)にて精製し、2-[N-n-プロピル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルおよびn-プロピルエステルの混合物 72

mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.0 (s, 1 H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.02 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 1.73 (6 th, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.69 (s, 4 H), 1.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H).

【0054】

2-[N-*n*-プロピル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 72 mgをエタノール 3 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 0.5 ml を加え還流した。TLCで原料消失を確認後、反応液を2N HClにあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物7の白色粗結晶 66 mg (定量的) を得た。

化合物7:

Colorless needles (n-hexane-AcOEt); mp 193°C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.0 (s, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.71 (6 th, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.69 (s, 4 H), 1.33 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.26 (s, 6 H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H);

【0055】

例8: 2-[N-シクロプロピルメチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物8) の製造
2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 80 mgを DMF 2 ml に溶かし、そこへ NaH 45 mgをDMF 2 mlに懸濁させた液を加えた。その後臭化シクロプロピルメチル 0.3 ml を加え、50°Cで攪拌した。TLCで原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2) にて精製し、2-[N-シクロプロピルメチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルおよびシクロプロピルメチルエステ

ルの混合物 69 mgを得た。

【 0 0 5 6 】

2-[N-シクロプロピルメチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 69 mgをエタノール 3 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 0.5 ml を加え還流した。TLCで原料消失を確認後、反応液を2N HClにあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物8の白色粗結晶 59 mg (69%) を得た。

化合物8: Pale yellow prisms (CH_3OH); mp 123°C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 4.10 (dd, $J = 6.6, 14.1$ Hz, 1 H), 3.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 1.69 (br s, 2 H), 1.68 (br s, 2 H), 1.33 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.26 (s, 6 H), 1.19 (br m, 1 H), 0.47 (br m, 2 H), 0.22 (br m, 2 H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$, C: 72.42%, H: 7.98%, N: 10.56%; Found C: 72.45%, H: 7.94%, N: 10.35%.

【 0 0 5 7 】

例9: 2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-N-メチルアミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物9) の製造

2-クロロピリミジン-5-カルボン酸エチル 335 mg、3,5-ジ-tert-ブチルアニリン 370 mg、 K_2CO_3 600 mgの混合物を 110°Cで加熱した。TLCで原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 10 : 1)にて精製し、2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルの白色結晶 574 mg (90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 2 H), 7.47 (d, $J = 1.7$ Hz, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.21 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.35 (s, 18 H).

【 0 0 5 8 】

2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 50

mgを DMF 2 ml に溶かし、そこへ NaH 45 mgをDMF 1 mlに懸濁させた液を加えた。その後ヨウ化メチル 0.3 ml を加え攪拌した。TLCで原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 10 : 1)にて精製し、2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-N-メチルアミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルの白色結晶 49 mg (95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (s, 2 H), 7.35 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 2 H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.34 (s, 18 H).

【0059】

2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-N-メチルアミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 49 mgをエタノール 4 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 1 ml を加え還流した。TLCで原料消失を確認後、反応液を2N HClにあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物9の白色粗結晶 47 mg (定量的)を得た。

化合物9: Colorless needles (n-hexane-AcOEt); mp 261-263°C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 2 H), 7.31 (br s, 1 H), 7.14 (br s, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 1.29 (s, 18 H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$, C: 69.13%, H: 8.03%, N: 12.10%; Found C: 69.19%, H: 7.78%, N: 11.87%.

【0060】

例10: 2-[N-エチル-N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物10) の製造

2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 50 mgを DMF 2 ml に溶かし、そこへ NaH 45 mgをDMF 1 mlに懸濁させた液を加えた。その後ヨウ化エチル 0.3 ml を加え攪拌した。TLCで原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 10 : 1)にて精製し、2-[N-エチル-N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]

ピリミジン-5-カルボン酸エチルの白色結晶 53 mg (99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 2 H), 7.37 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 1.8$ Hz, 2 H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.05 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.34 (s, 18 H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H).

【0061】

2-[N-エチル-N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 53 mgをエタノール 4 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 1 ml を加え還流した。TLCで原料消失を確認後、反応液を2N HClにあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物10の白色粗結晶 49 mg (99%)を得た。

化合物10: Colorless cottons (n-hexane-AcOEt); mp 277°C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 2 H), 7.34 (br s, 1 H), 7.06 (br s, 2 H), 3.99 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.29 (s, 18 H), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$, C: 70.35%, H: 8.25%, N: 11.72%; Found C: 70.37%, H: 8.06%, N: 11.64%.

【0062】

例11: 2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-N-n-プロピルアミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物11) の製造

2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 50 mgを DMF 2 ml に溶かし、そこへ NaH 40 mgをDMF 1 mlに懸濁させた液を加えた。その後ヨウ化 n-プロピル 0.3 ml を加え攪拌した。TLCで原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 10 : 1)にト精製し、2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-N-n-プロピルアミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルおよびn-プロピルエステルの混合物 56 mgを得た。

【0063】

2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-N-n-プロピルアミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 56 mgをエタノール 4 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 1 ml を加え還流した。TLCで原料消失を確認後、反応液を2N HClにあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物11の白色粗結晶 51.5 mg (99%) を得た。

化合物11: Colorless prisms (n-hexane- CH_2Cl_2); mp 219 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 2 H), 7.39 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 1.7 Hz, 2 H), 3.96 (m, 2 H), 1.71 (6th, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.34 (s, 18 H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3 H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$, C: 70.82%, H: 8.48%, N: 11.27%; Found C: 70.79%, H: 8.27%, N: 11.18%.

【0064】

例12: 2-[N-シクロプロピルメチル-N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物12) の製造

2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 50 mgを DMF 2 ml に溶かし、そこへ NaH 45 mgをDMF 1 mlに懸濁させた液を加えた。その後臭化シクロプロピルメチル 0.2 ml を加え攪拌した。TLCで原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 10 : 1)にて精製し、2-[N-シクロプロピルメチル-N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルおよびシクロプロピルメチルエステルの混合物 55 mg (96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 2 H), 7.37 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 1.7 Hz, 2 H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.87 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.34 (s, 18 H), 1.26 (br m, 1 H), 0.46 (m, 2 H), 0.18 (d, J = 4.6 Hz, 10.5 Hz, 2 H).

【0065】

2-[N-シクロプロピルメチル-N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 55 mgをエタノール 4 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 1

ml を加え還流した。TLCで原料消失を確認後、反応液を2N HClにあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物12の白色粗結晶 51.5 mg (定量的) を得た。

化合物12: Colorless powder (n-hexane- CH_2Cl_2); mp 194 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 2 H), 7.40 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 2 H), 3.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.34 (s, 18 H), 1.18 (br m, 1 H), 0.48 (dd, $J = 4.6, 13$ Hz, 2 H), 0.20 (dd, $J = 5, 10.1$ Hz, 2 H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$, C: 71.28%, H: 8.24%, N: 10.85%; Found C: 71.29%, H: 7.99%, N: 10.73%.

【0066】

試験例1: HL-60細胞における細胞分化誘導検定

各化合物に関して、単独での細胞分化誘導作用および共存するレチノイドの細胞分化誘導作用に対する効果を検討した。比較および共存させるレチノイドとして Am80 [4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸 (1×10^{-10} M) を用いた。特開昭61-76440号公報に記載された方法に準じて、前骨髄球性白血病細胞株HL-60を用いて、顆粒球系への分化を形態変化およびニトロブルーテトラゾリウム (NBT) の還元能測定により判定した。以下の表に示した分化した細胞の割合(%)はNBT還元能から算出した。結果を表1に示す。

【0067】

【表 1】

化合物 番 号	化合物単独での分化誘導 した細胞の割合 (%)				1 × 10 ⁻¹⁰ M Am80 と共存時の 分化誘導した細胞の割合 (%)				
	濃 度(M)			none	濃 度(M)				
	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶		10 ⁻¹¹	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷
1	2	2	44	10	19	17	22	17	39
2	2	37	81	5	6	7	18	81	78
3	9	14	16	11	27	60	90	87	89
4	6	9	6	10	43	71	74	83	89
5	1	3	9	10	18	18	25	49	85
6	2	11	10	5	5	16	58	81	78
7	2	3	2	10	23	53	76	83	82
8	3	4	4	5	9	26	63	84	81
9	2	1	1	2	12	17	14	18	24
10	1	3	2	2	18	15	18	38	81
11	1	2	1	2	18	29	47	87	86
12	2	3	3	2	19	27	59	80	90

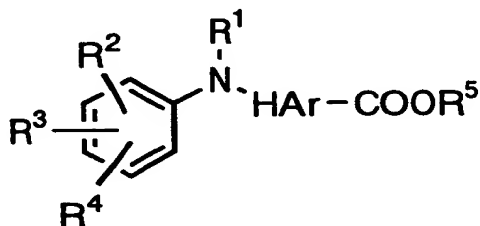
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 レチノイド様の生理活性又はレチノイドの生理活性を調節する作用を有する化合物を提供する。

【解決手段】 式(I) (R^1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、又はアシル基を示し； R^2 及び R^3 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示すか、あるいは隣り合う R^2 及び R^3 が一緒になって5～7員環を形成してもよく； R^4 は水素原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基などを示し；HArは1個から3個のヘテロ原子を含む5員環又は6員環のヘテロアリールジイル基を示し、 R^5 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す) で表される化合物又はその塩。

【化 1】



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [597051148]

1. 変更年月日 1997年 4月11日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F
氏 名 株式会社医薬分子設計研究所

10
11
12
13

14
15
16
17